nster i/W. 1934. Med Diss

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNSTER i. W.
Direktor: Professor Dr. H. Freund.

Über den Einfluß des Coffeins auf den Ruhestoffwechsel der Gewebe.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität,
zu Münster i. W.

Vorgelegt von
LUDWIG FISCHER
aus Greven i. W.

1932

Buchdruckerei Theodor Cramer, Greven i. Westf.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNSTER i. W.
Direktor: Professor Dr. H. Freund.

Über den Einfluß des Coffeins auf den Ruhestoffwechsel der Gewebe.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität,
zu Münster i. W.

Vorgelegt von
LUDWIG FISCHER
aus Greven i. W.

1932

Buchdruckerei Theodor Cramer, Greven i. Westf.

Dekan: Prof. Dr. von Szily.
Referent: Prof. Dr. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster i. Westf.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546201_0047

Über den Einfluss des Coffeins auf den Ruhestoffwechsel der Gewebe.

Es kann als gesichert angesehen werden, daß unter der Coffeinwirkung eine sehr erhebliche Steigerung des Sauerstoffverbrauchs eintritt (vergl. Zondek, Meyerhof),[1] und zwar sowohl im ruhenden und tätigen intakten Muskel als auch im Muskelbrei. Es scheint jedoch wohl noch nicht völlig erwiesen, daß Meyerhof's Annahme, die er auf Grund seiner und Hill's Theorie von der Koppelung zwischen Sauerstoffverbrauch und Milchsäurestoffwechsel machen muß (vergl. hierzu A. Hahn),[2] zu Recht besteht, daß diese Sauerstoffverbrauchssteigerung in einer erhöhten Milchsäurebildung ihre Erklärung findet. Hat doch Meyerhof[3] selbst gefunden, daß Lactatzusatz zu Muskelbrei über ein gewisses Maß hinaus den Sauerstoffverbrauch nicht vermehrt. Ferner schreibt er auf Seite 17 seines Buches, daß „die atmungssteigernde Wirkung des Coffeins allerdings noch teilweise in gereizten Muskeln bestehen bleibt", während andere Contractursubstanzen ihre atmungssteigernde Eigenschaft verlieren, ja sogar den Sauerstoffverbrauch hemmen, wenn durch Ermüdung die Milchsäurebildung maximal geworden ist. Er schließt daraus, daß an der atmungssteigernden Wirkung des Coffeins „außer der Milchsäurebildung noch ein zweiter Faktor beteiligt ist." Wenn nun auch durch Ransom,[4] durch Zondek[5] und durch Meyerhof gesichert ist, daß bei der Contrakturwirkung des Coffeins die Milchsäure im Muskel zunimmt, so ergibt sich aus einer anderen Arbeit Meyerhof's,[6] daß am Muskelbrei aus Froschmuskulatur und auch am ruhenden intakten Muskel offenbar bei Coffeinwirkung zum mindesten nicht mit Sicherheit

[1] O. Meyerhof: Pflügers Arch. 188, 114, 1921.
[2] A. Hahn, E. Fischbach, H. Niemer: Z. f. Biologie, 91, 53, 1930.
[3] O. Meyerhof: Die chem. Vorgänge im Muskel, Springer, Berlin 1930.
[4] Ransom: Journ. of physiol. 42, 144, 1911.
[5] S. G. Zondek u. F. Matakas: Biochem. Z. 214, 320, 1929.
[6] O. Meyerhof: Pflügers Arch. 188, 114, 1921.

die Milchsäurebildung gesteigert ist. Meyerhof führt zwei Versuche an, von denen nur der eine eine Steigerung der Milchsäurebildung aufweist, während bei dem anderen die Milchsäurewerte gleich bleiben. Ferner schreibt er selbst: „Dagegen scheint der Einfluß des Coffeins weniger nachhaltig zu sein und in längerer Zeit in Hemmung umzuschlagen."

In diesem Zusammenhang sind auch die Versuche von Riesser und Neuschloss[7]) zu erwähnen, die fanden, daß bei der Coffeincontractur der Lactacidogengehalt des Muskels stark abnimmt, und auch nach der Erholung in Ringerlösung nicht wieder normal wird. Unterschwellige Coffeinconcentrationen zeigten diese Wirkung nur dann, wenn durch Reizung eine Contractur hervorgerufen wurden. Sie schließen aus diesen Versuchen, daß bei der Coffeincontractur die Lactacidogenresynthese gestört sei.

Im folgenden soll die Stoffwechselwirkung des Coffeins zur Klärung dieser Fragen nochmals untersucht werden, und zwar beschränken sich die Untersuchungen nicht auf die Stoffwechselwirkung am Muskel allein, sondern erstrecken sich auch auf den Einfluß des Coffeins auf den Stoffwechsel anderer Gewebe wie Hirn, Herz, Niere, Lunge und Uterus.

Methodik: Alles methodische ist in den Arbeiten von W. Haarmann[8]) enthalten. Auf Einzelheiten braucht deshalb hier nicht näher eingegangen zu werden.

I.

Zunächst wurden Versuche am Warmblütermuskel angestellt. Dabei ergab sich, daß Coffein in der Verdünnung 1 : 500 eine Hemmung der Milchsäurebildung bewirkt. Die Stärke der Hemmung ist im einzelnen Fall verschieden und wohl in erster Linie abhängig von der Stärke der Milchsäurenachbildung; deshalb wird sie besonders deutlich bei Glykogenzusatz, der den Milchsäuregehalt in der zerschnittenen Muskulatur in den angeführten Versuchen bis auf das dreifache erhöht hat (Tabelle I). Bei den Versuchen ohne Glykogenzusatz zeigte sich in 4 von 14 Fällen eine völlige oder fast völlige Aufhebung der Milchsäurenachbildung, obschon dieselbe im Kontrollversuch ziemlich stark ist. In den übrigen Fällen ist die Milchsäurenachbildung zwar nicht völlig unterdrückt, aber doch die Hemmung deutlich ausgeprägt. In den Fällen, wo jede Nachbildung

[7]) O. Riesser u. S. M. Neuschloß: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 93, 163, 1922.

[8]) W. Haarmann: Biochem. Z. 255, 103, 1932; 255, 125, 1932; 255, 142, 1932.

Tabelle 1. Skelettmuskel

Nr.	Milchsäure mg/100 g Gewebe					Tierart
	direkt	nach Digestion				
		ohne Coffein		mit Coffein (1:500)		
		ohne Zusatz	Glykog. Zusatz	ohne Zusatz	Glykog. Zusatz	
1	616	760	1174	634	785	Kaninchen
2	642	705	1336	545	622	„
3	732	954	1324	790	968	„
4	508	540	1340	—	992	„
5	482	580	1360	574	—	„
6	650	1042	1604	742	1628	„
7	410	854	—	559	—	„
8	362	368	1048	364	560	„
9	500	752	1260	728	1058	„
10	348	776	1402	640	1120	„
11	332	386	686	352	422	Hund
12	356	392	556	342	434	Hund
13	467	470	1284	—	1010	Kaninchen
14	374	812	—	560	—	Meerschweinch.
15	362	1094	1348	634	914	Katze
16	218	—	432	—	248	Hund
17	284	477	936	451	679	Frosch
18	364	484	827	475	805	„ 20^0
19	478	615	760	528	607	„ 20^0
20	303	576	—	423	—	„

fehlt (Vers. 8), fällt selbstverständlich diese Coffeinwirkung weg. Eine Ausnahme machen nur Fall 5, in welchem Coffein keine Einwirkung zeigt. Von Interesse ist noch der zweite Versuch insofern, als unter Coffeinwirkung weniger Milchsäure gefunden wird als vor der Digestion. Es liegt also hier ein starker Schwund von Milchsäure unter unseren anaeroben Versuchsbedingungen vor. Aehnliche Befunde erhob Haarmann[9]) bei der Monobromessigsäurewirkung, über die an anderer Stelle berichtet ist. Die Hemmung der Milchsäurebildung aus zugesetztem Glykogen bleibt unter Coffein nur in einem von 13 Fällen aus. Auch hier zeigt der 2. Versuch die Coffeinwirkung am stärksten insofern, als die Milchsäurenachbildung, die im Kontrollversuch durch Glykogenzusatz außerordentlich gesteigert ist, vollständig unterdrückt wird.

II.

Das Kennzeichen der Coffeinwirkung (1~: 500) am Muskel ist also eindeutig eine Hemmung der Milchsäurebildung. Diese Tatsache steht in Widerspruch zu den oben angeführten Ergebnissen Meyerhof's. Da er aber im Gegensatz zu den von uns gebrachten Versuchen an Froschmuskulatur gearbeitet hat, mußte die Untersuchung auf diese ausgedehnt werden. Ein Teil dieser Versuche wurde entsprechend dem Vorgehen Meyerhof's zur Kontrolle bei einer Temperatur von 20° ausgeführt.

Das Resultat dieser Versuche war, daß an der Froschmuskulatur in 4 Versuchsreihen nirgends eine Steigerung der Milchsäurebildung festgestellt werden konnte (Tabelle I). Zwar war die Hemmung nicht so stark wie in den Warmblüterversuchen. Sie blieb bei den Versuchen ohne Zusätze (Nullversuche) in 2 Fällen trotz guter Nachbildung im Kontrollversuch völlig aus und ereichte auch nirgends eine völlige Aufhebung der Milchsäurenachbildung. In den übrigen Versuchen aber war sie regelmäßig deutlich festzustellen, so daß man auch hier von einer eindeutig hemmenden Wirkung des Coffeins sprechen muß. Auch die Parallelversuche bei der von Meyerhof angewandten Temperatur von 20° konnten die hiervon abweichenden Ergebnisse Meyerhof's nicht erklären.

An zerkleinerter Muskulatur bewirkt Coffein in einer Concentration, die am intakten Muskel zur Contractur führt, keine Steige-

[9]) W. Haarmann: Biochem. Zeitschr. 256, 326, 1932.

rung, sondern eine Hemmung der Milchsäure bildung. Es liegt also hier eine Stoffwechsel wirkung vor, die von der Veränderung der Muskelfunktion getrennt auftritt. Die Steigerung der Milchsäurebildung bei der Coffeinstarre muß deshalb als secundär aufgefaßt werden.

III.

Die folgenden Versuche gelten deshalb der Frage, ob diese Stoffwechselwirkung auch an anderen Organen nachweisbar ist. Das Ergebnis gibt die Tabelle II. Aus ihr geht hervor, daß in

Tabelle 2

Nr.	Milchsäure: mg. %					Organ	Versuchstier
	Direkter Versuch	ohne Coffein		m. Coffein (1:500)			
		ohne Zusatz	Glukose	ohne Zusatz	Glukose		
1	240	549	984	435	525	Herz	Hund
2	214	470	-	486	—	„	„
3	380	410	660	412	412	„	Katze
4	138	238	—	229	—	„	Hund
5	102	114	510	116	288	Niere	„
6	94	115	252	—	162	„	„
7	122	176	605	—	252	Uterus	Mensch
8	66	116	314	—	180	Lunge	Hund
9	132	126	425	—	355	„	„
10	157	176	790	—	534	Hirn	„
11	176	—	610	—	676	„	„
12	147	—	717	—	840	„	„
13	108	123	472		475	„	„
14	77	72	468	—	261	„	„

5 Versuchen am Hirn das Coffein einmal ohne Wirkung war, zweimal die Milchsäurebildung steigerte und zweimal hemmte. Das Hirn verhält sich also dem Coffein gegenüber ungleichmäßig und anders, als die Muskulatur. Gründe dafür sind zunächst nicht aufgeklärt. In 4 Herzversuchen war das Coffein in den Versuchen ohne Zusätze (Nullversuche) stets wirkungslos, bei Zusatz von Glukose und Glykogen jedoch ebenso wie auch in 2 Versuchen an der Lunge, 2 an der Niere und 1 am menschlichen Uterus trat die hemmende Wirkung des Coffeins deutlich hervor. Die Hemmungswirkungen sind von der gleichen Größenordnung wie an der quergestreiften Muskulatur. Es handelt sich also, wenn wir von den Ergebnissen am Hirn abgesehen, um eine allgemein auf die Milchsäurebildung in allen Organen gerichtete Hemmungswirkung.

IV.

Zeigte sich in den angeführten Versuchen einheitlich die hemmende Wirkung des Coffeins auf die Milchsäurebildung in der Verdünnung 1/500, so blieb noch die Frage offen, ob vielleicht mit fallenden Conzentrationen eine entgegengesetzte Wirkung einträte. Diese Umkehrwirkung von kleinen und großen Gaben im Sinne der Arndt-Schulschen Regel ließ sich in allen Fällen nachweisen, wie aus Tab. III u. IV zu ersehen ist.

V.

Interessieren mußte hier auch die Frage, ob dem Antagonismus des Salicylats und des Novocains in Bezug auf die Coffeinstarre ein ebensolcher in Bezug auf die Stoffwechselwirkung des Coffeins parallel gehe. Wenn die Annahme Schüllers[10]) richtig ist, daß die entgiftende Wirkung dieser Stoffe auf der Bildung einer Komplexverbindung beruhe, so muß die antagonistische Wirkung sich auch auf die Stoffwechselwirkung des Coffeins erstrecken. In den zur Klärung dieser Frage angestellten Versuchen wurden alle drei Substanzen in der Verdünnung 1/500 angewandt. Es ergab sich folgendes: Das Natriumsalicylat hat ebenfalls eine ausgesprochen hemmende Wirkung auf die Milchsäurebildung, die aber nicht an die des Coffeins heranreicht. Bei der Combination von Coffein und Natriumsalicylat zeigte sich kein Antagonismus, sondern eine Summierung der Wirkungen jeder einzelnen Substanz. (Tabelle 5). Aehnlich verhielt sich das Novokain. Da die hemmende Wirkung desselben nur gering ist, so zeigte sich bei der Combination von Coffein und Novokain im großen und ganzen die Coffeinwirkung. Ein

[10]) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 91, 125, 1922.

Tabelle 3.

Nr.	Zugesetzte Kohlenhydrate	Michsäure: mg % direkt	Null-versuch	Kontroll-versuch	Coffeinkoncentration 1:10^{-7}	1:10^{-6}	1:10^{-5}	1:10^{-4}	1:10^{-3}	Organ	Versuchstier
1	—	480	912	912	888	861	816	812	810	Muskel	Kan.
	Glykogen	480	912	1476	1560	1494	1374	1368	1242		
	Hexosediphosphat	480	912	1125	1425	1275	1215	1182	1146		
2	—	480	626	626	—	685	673	648	504	„	„
	Glykogen	480	626	1140	—	1262	1230	1158	1115		
3	„	340	600	685	685	780	815	740	605	„	Hund
4	„	550	680	905	910	910	890	760	700	„	„
5	„	180	392	440	589	570	522	445	416	Herz	„
	Glukose	180	392	1050	1118	965	936	856	518		
6	„	244	284	582	685	584	—	554	474	„	„
7	„	167	167	730	760	784	875	906	950	Hirn	„

Tabelle 4.

Nr.	Zugesetzte Kohlenhydrate	Milchsäure: mg % direkt	Null-versuch	Kontroll-versuch	Coffeinkonzentration 1:10^{-11}	1:10^{-9}	1:10^{-7}	1:10^{-5}	1:10^{-3}	Organ	Versuchstier
1	Glykogen	620	650	1180	1375	1280	1105	1070	1020	Muskel	Kan.
2	„	595	735	1040	1030	1045	1080	1105	885	„	„
3	Glukose	180	270	750	900	834	846	654	648	Herz	Hund
4	„	420	516	1010	1020	995	990	1056	685	„	„
5	„	362	636	1178	1186	1198	1234	1070	940	„	„
6	„	156	150	513	538	582	798	756	564	Hirn	„
7	„	204	252	775	846	1080	890	846	810	„	„
8		195	180	894	1112	850	862	862	876	„	„

Tabelle 5. Skelettmuskel.

Nr.	Versuchsanordnung	Milchsäure: mg %						Versuchstier
		direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Coffein	Natr. salicyl.	Coffein + Natr. salicyl	
1	ohne Zusatz	362	368	368	364	372	342	Kaninchen
	Glykogen	362	368	1048	560	794	418	
2	ohne Zusatz	500	752	752	678	728	598	Kaninchen
	Glykogen	500	752	1260	1058	1066	730	

Tabelle 6. Skelettmuskel.

Nr.	Versuchsanordnung	Milchsäure: mg. %						Versuchstier
		direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Coffein	Novokain	Coffein + Novokain	
1	ohne Zusatz	348	776	776	640	746	578	Kaninchen
	Glykogen	348	776	1402	1120	1192	1146	
2	ohne Zusatz	332	386	386	352	378	348	Kaninchen
	Glykogen	332	386	686	422	734	414	
3	ohne Zusatz	303	576	576	423	564	393	Frosch

Antagonismus fehlt auch hier. (Tabelle VII.) Die Versuche machen eine Komplexverbindung als Ursache für die Aufhebung der Krampfwirkung des Coffeins sehr unwahrscheinlich. Sie zeigen weiterhin, daß Krampfwirkung und Stoffwechselwirkung eines Pharmakons weitgehend voneinander zu trennen sind; denn unter den gleichen Bedingungen, unter denen die Contracturwirkung des Coffeins unterdrückt werden würde, bleibt seine Stoffwechselwirkung bestehen oder wird sogar noch verstärkt.

VI.

Tabelle VII zeigt Combinationsversuche von Coffein und Monobromessigsäure. Diese Versuchsanordnung wurde gewählt, weil bekanntlich die Monobromessigsäure die Milchsäurebildung völlig unterdrückt und außerdem einen aneroben Milchsäureschwund aufdeckt, der offenbar auch unter physiologischen Bedingungen bedeutsam ist. Nach den Untersuchungen Haarmann's[11]) kann nicht daran gezweifelt werden, daß der Sauerstoff dabei keine Rolle spielt, jedoch ist noch nicht geklärt, was aus der verschwindenden Milchsäure wird. So wird also eine Versuchsbedingung geschaffen, die geeignet ist, über die Stoffwechselwirkung anderer Substanzen Aufschlüsse zu geben. Wenn der hemmenden Wirkung des Coffeins derselbe Mechanismus zugrunde länge wie der Monobromessigsäurehemmung, so könnte man erwarten, daß ebenso wie bei der Combination von Salicylat und Coffein eine Summierung beider Stoffwechselwirkungen einträte. Da jedoch die Monobromessigsäure schon für sich allein die Milchsäurebildung vollständig unterdrückt, so war es auch möglich, daß die Combination mit Coffein ganz ohne Einfluß blieb. Um so überraschender war das Ergebnis der Versuche. Es wurde Monobromessigsäure mit verschiedenen Coffeinconcentrationen combiniert, die im einzelnen aus den Tabellen ersichtlich sind. Er ergab sich, daß im allgemeinen die niederen Coffeinconcentrationen, die für sich allein wirkungslos waren bzw. die Milchsäurebildung steigern, in Combination mit Monobromessigsäure den Milchsäuregehalt des Gewebes noch tiefer herunter gehen ließen als Monobromessigsäure allein, während umgekehrt die hohen Coffeinconcentrationen, die selbst schon eine starke Hemmung der Milchsäurebildung bedingen, die Monobromessigsäurewirkung abschwächen. Sowohl Skelettmuskel vom Kaninchen und Frosch als auch Herzmuskel vom Hund und Leber vom Kaninchen zeigten den

[11]) W. Haarmann: Biochem. Zeitschr. 256, 326, 1932.

Tabelle 7. Monobromonetal.

Nr.	Zusatz	Milchsäure: mg. %							
		direkt	Kontrollversuch		Coffeinkonzentration: 2%				
			ohne jeden Zusatz	Monobrom	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}
1	ohne Zusatz	240	549			-	567	456	435
	Monobrom	240	—	183	—	—	162	195	231
2	ohne Zusatz	284	477	—	—	—	557	449	451
	Monobrom	284	—	274	—	—	222	263	263
3	ohne Zusatz	364	457	-	-	482	500	461	475
	Monobrom	364	457	256		208	244	280	320
4	Monobrom	84 (1290)	180	1119	1035	1014	1116	1278	1344

Vers. 1: Herzmuskel
„ 2 u. 3: Froschmuskel
„ 4: Leber (Laktatzusatz)

geschilderten Wirkungstypus. Einzelne kleine Abweichungen würden sich wahrscheinlich durch Erweiterung der Concentrationsreihen des Coffeins nach der einen und nach der andern Seite aufklären lassen. Diese Versuchsergebnisse weisen darauf hin, von wie verschiedenen Seiten die Beeinflussung des Milchsäuregehaltes der Gewebe vor sich gehen kann und zwingen zu dem Schluß, daß der Coffeinwirkung ein ganz anderer Mechanismus zugrunde liegen muß als der Monobromessigsäurewirkung. Lohmann wies am Froschmuskelextrakt nach, daß Zusatz von Urethan die hemmende Wirkung der Monobromessigsäure auf die Milchsäurebildung teilweise abschwächt, und zog daraus den Schluß, daß diese Urethanwirkung auf Verdrängung der Monobromessigsäure zurückzuführen sei. Dieser Deutungsversuch kommt aber für das Coffein nicht in Frage, da er die Wirkung der niedrigen Coffeinconcentrationen in

Combination mit Monobromessigsäure, die den Milchsäuregehalt des Gewebes weiter herabsetzen, in keiner Weise erklärt. Wahrscheinlicher ist folgender Mechanismus: Macht man die Annahme, daß der anaerobe Milchsäureschwund, der unter Monobromessigsäurewirkung in die Erscheinung tritt, der Ausdruck für die Fähigkeit des Gewebes ist, Milchsäure zum Verschwinden zu bringen, so sind die Coffein-Monobromessigsäureversuche dahin zu deuten, daß geringe Coffeinconcentrationen diesen Schwund verbessern, hohe dagegen verschlechtern. Bei den Versuchen ohne Monobromessigsäure wird diese Art der Coffeinwirkung von der Hemmung der Milchsäurebildung überdeckt und ist deshalb nicht zu erkennen. Für die Coffein-Monobromessigsäurecombination gilt also folgende Erwägung: Die Milchsäurezahl ergibt sich lediglich aus dem Verhältnis zwischen gebildeter und verschwindender Milchsäure. Bei den großen Coffeindosen wird diese Zahl zugunsten der Bildung verschoben, während die niederen Coffeinconcentrationen das Verhältnis zugunsten der resynthetischen und anderen Vorgänge verschieben, die zum Milchsäureschwund führen.

VII.

Die folgenden Versuche suchten einen Anhalt für den Angriffspunkt der hemmenden Wirkung des Coffeins auf die Milchsäurebildung zu geben. Haarmann hatte gezeigt, daß durch Monobromessigsäure, Fluorid und Oxalat die Milchsäurebildung aus Methylglyoxal keine Hemmung erfährt. Der gleiche Befund ist beim Coffein zu erheben, wie Tab. VIII zeigt. Danach ist die Milchsäurebildung aus zugesetztem Methylglyoxal und der Schwund des Methylglyoxals während der Digestion nicht gehemmt. Während ohne Zusatz von Coffein 87 % bzw. 91.6 % des zugesetzten Methylglyoxals in Milchsäure umgewandelt werden, sind es unter Coffein 83 % bzw. 98.4 %, eine Differenz, die wohl noch innerhalb der Fehlergrenzen liegt. Es muß also der Angriffspunkt der Hemmungswirkung des Coffeins zu suchen sein bei den Zuckerabbauvorgängen, die der Methylglyoxalbildung vorausgehen. Tabelle IX zeigt nun den Einfluß des Coffeins auf den Gehalt des Gewebes an reduzierten Zuckern. Untersucht wurden Muskeln vom Kaninchen. Es ergab sich folgendes: wenn die Milchsäurebildung herabgesetzt ist, bleibt der Hexosegehalt höher, und umgekehrt entspricht einer höheren Milchsäurebildung eine stärkere Abnahme der Hexose. Die Hemmungswirkung tritt regelmäßig ein bei Muskel,

Tabelle 8a.

Nr.	Versuchsanordnung	Milchsäure: mg % direkt	Milchsäure: mg % Kontrollversuch	Milchsäure: mg % Meth.-glyoxal	Milchs.-zunahme mg. %	Organ	Versuchstier
1	ohne Coff.	578	600	1825	1225	Muskel	Kan.
	mit Coff.	578	555	1770	1215		
2	ohne Coff.	72	83	1210	1127	Niere	Hund
	mit Coff.	72	90	1348	1258		

Tabelle 8b. Methylglyoxalbilanz auf 1 g Gewebe

Nr.	Versuchsanordnung	cm n/10 Jod: Kontrollvers.	cm n/10 Jod: Hauptversuch	Diff. Jod	Methylglyoxal: gef. mg.	Methylglyoxal: Umsatz %	Milchs.-zunahme: gef. mg.	Milchs.-zunahme: mg Meth. glyox.	Meth. glyox. abnahme mg.	Umsatz in Milchsäure %	Organ
1	direkt	1.20	14,60	13,40	12,06	0	0	0	0	0	Muskel
	ohne Coff.	0 72	1.60	0,88	0,79	93,5	12,25	9,80	11,27	87,0	
	mit Coff.	0,81	1,21	0,40	0,36	97,0	12,15	9,72	11,70	83,0	
2	direkt	0,56	16,80	16,24	14,64	0	0	0	0	0	Niere
	ohne Coff.	0,72	6,04	5,32	4,80	67,3	11,27	9,02	9,84	91,6	
	mit Coff.	0,80	5,72	4,92	4,43	69,7	12,58	10,05	10,21	98,4	

Tabelle 9. Skelettmuskel.

Nr.	Art der Bestimmung	direkter Versuch	Nullversuch ohne jeden Zusatz	Glykogen	Glykogen + Coffein	Versuchstier
1	Milchsäure	467	480	1284	1010	Kaninch.
	Hexose	338	451	582	841	
2	Milchsäure	356	392	556	434	Hund
	Hexose	378	378	750	1106	
3	Milchsäure	515	755	1365	1150	Kaninch.
	Hexose	398	210	283	776	
4	Milchsäure	550	680	905	700	Hund
	Hexose	320	519	795	1138	

Zusammenfassung.

1. Coffein in einer Concentration, die am intakten Muskel Kontraktur und gleichzeitig eine Erhöhung der Milchsäurebildung bewirkt, führt am zerschnittenen Warm- und Kaltblütermuskel sowohl wie an anderen Organen, z. B. Herz, Lunge, Niere und Uterus, zu einer deutlichen Hemmung der Milchsäurebildung. Am Hirn bewirkt es neben der Hemmung in etwa der Hälfte der Fälle eine ausgesprochene Steigerung der Milchsäurebildung aus Glukose.

2. Bei stärkeren Verdünnungen des Coffeins tritt eine deutliche Steigerung der Milchsäurebildung ein.

3. Bei Combination von Coffein mit Salicylat bzw. Novocain ergibt sich keine Aufhebung der Stoffwechselwirkung des Coffeins im Gegensatz zu ihrem Antagonismus gegen die Coffein-

starre. Eine Entgiftung des Coffeins durch Bildung einer Complexverbindung im Sinne Schüllers ist hiernach unwahrscheinlich.

4. Bei gleichzeitiger Einwirkung von Monobromessigsäure und Coffein bewirken hohe Coffeinconcentrationen eine Nachbildung der Milchsäure, während niedrige Concentrationen die Milchsäurewerte noch weiter heruntergehen lassen. Das anaerobe Verschwinden von Milchsäure, das bei Monobromessigsäurewirkung in die Erscheinung tritt, wird also durch niedrige Coffeinconcentrationen noch gefördert.

Zum Schluss möchte ich Herrn Prof. Dr. Freund und Herrn Priv. Doz. Dr. Haarmann für die bereitwillige Unterstützung bei Anfertigung der Arbeit herzlichst danken.

Lebenslauf.

Am 17. Juli 1908 wurde ich zu Greven in Westfalen geboren. Nach 4jährigem Besuche der Volksschule in Greven kam ich auf die Rektoratschule dortselbst, 5 Jahre später auf das Gymnasium Paulinum in Münster, wo ich 1927 die Reifeprüfung bestand. Darauf wandte ich mich dem Studium der Medizin in Freiburg i. Br., Wien und Münster zu. Nach 5 Semestern legte ich die ärztliche Vorprüfung, nach weiteren 6 Semestern das Medizinische Staatsexamen ab, beide in Münster.